

Cosmetic and dermatological use of ellagic acid - e.g. for improving skin cohesion, increasing collagen VII levels, combating ageing or improving hair condition

Patent Number : FR2768927

International patents classification : A61K-006/00 A61K-007/48 A61K-031/37 A61K-007/00 A61K-007/06 A61P-017/00

• Abstract :

FR2768927 A The following uses of a compound (I) selected from ellagic acid and its salts, metal complexes, mono- or polyether derivatives and mono- or polyacylated derivatives are claimed: (1) as a cosmetic agent (incorporated in a composition with a carrier) for (i) enhancing the cohesion between the dermis and epidermis (by strengthening the dermo-epidermal junction) or (ii) increasing collagen VII levels; or (2) for preparing a pharmaceutical (especially dermatological) composition for (i) treating disorders associated with a deficiency in the cohesion between the dermis and epidermis, especially conditions associated with weakening of the dermo-epidermal junction or (ii) treating disorders or symptoms associated with collagen VII deficiency. Also claimed is a cosmetic treatment method intended to enhance the cohesion between the dermis and epidermis (especially by strengthening the dermo-epidermal junction), to refirm the skin, to prevent or retard the appearance of signs of skin ageing, to retard the appearance of wrinkles or reduce their depth and/or to improve hair condition, involving delivering (I), optionally contained in a cosmetic composition containing an excipient.

USE - For cosmetic purposes as above, especially where the skin ageing is the result of solar radiation; or for treating bullous epidermolysis or improving skin condition during and after wound healing. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : FR2768927 A1 19990402 DW1999-21 A61K-031/37 21p * AP: 1997FR-0012227 19971001

WO9916415 A1 19990408 DW1999-21 A61K-007/48

Fre AP: 1998WO-FR02098 19981001 DSNW: JP US DSRW: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE EP1021161 A1 20000726 DW2000-37 A61K-007/48 Fre FD: Based on WO9916415 AP: 1998EP-0946538 19981001; 1998WO-FR02098 19981001 DSR: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

JP2001517688 W 20011009 DW2001-74 A61K-007/48 24p FD: Based on WO9916415 AP: 1998WO-FR02098 19981001; 2000JP-0513553 19981001

US20020098213 A1 20020725 DW2002-54 A61K-

006/00 AP: 1998WO-FR02098 19981001; 2000US-0508670 20000328

EP1021161 B1 20030108 DW2003-04 A61K-007/48 Fre FD: Based on WO9916415 AP: 1998EP-0946538 19981001; 1998WO-FR02098 19981001 DSR: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

DE69810649 E 20030213 DW2003-20 A61K-007/48 FD: Based on EP1021161; Based on WO9916415 AP: 1998DE-6010649 19981001; 1998EP-0946538 19981001; 1998WO-FR02098 19981001

ES2190606 T3 20030801 DW2003-67 A61K-007/48 FD: Based on EP1021161 AP: 1998EP-0946538 19981001

Priority n° : 1997FR-0012227 19971001

Covered countries : 21

Publications count : 8

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (LVMH-) LVMH RECH (LVMH-) LVMH RECH GRP INTERET ECONOMIQUE (BONT/) BONTE F (SAUN/) SAUNOIS A

Inventor(s) : BONTE F; SAUNOIS A

• Accession codes :

Accession N° : 1999-246826 [21]

Sec. Acc. n° CPI : C1999-072254

• Derwent codes :

Manual code : CPI: A12-V04C B10-C04E B14-N17B B14-R01 B14-R02 D08-B03

D08-B09A D09-E

Derwent Classes : A96 B02 D21

Compound Numbers : R17082-K R17082-U

• Update codes :

Basic update code :1999-21

Equiv. update code :1999-21; 2000-37; 2001-74; 2002-54; 2003-04; 2003-20; 2003-67

Others :

UE4

2001-12; 2002-08; 2003-01; 2003-03; 2003-10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, 7/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/16415 (43) Date de publication internationale: 8 avril 1999 (08.04.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02098 (22) Date de dépôt international: 1er octobre 1998 (01.10.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/12227 1er octobre 1997 (01.10.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 25, rue des Peupliers, F-92752 Nanterre (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BONTE, Frédéric [FR/FR]; 54, rue Tudelle, F-45100 Orléans (FR). SAUNOIS, Alex [FR/FR]; 2, rue Daniel Mayer, F-45000 Orléans (FR). (74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).		(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: USE OF ELLAGIC ACID AND ITS DERIVATIVES IN COSMETICS AND DERMATOLOGY (54) Titre: UTILISATION DE L'ACIDE ELLAGIQUE ET DE SES DERIVES EN COSMETIQUE ET EN DERMATOLOGIE (57) Abstract <p>The invention concerns the use of ellagic acid and its derivatives in cosmetics and pharmaceuticals, particularly in dermatology. More particularly it concerns all the applications aiming at reinforcing the dermal-epidermal junction or improving hair condition, by increasing the proportion of collagen VII in the presence of keratinocytes and/or fibroblasts. In particular, said applications involve toning up the skin, reducing wrinkles and improving hair condition.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne l'utilisation d'acide ellagique et ses dérivés dans le domaine de la cosmétique et de la pharmacie, notamment de la dermatologie. Elle concerne plus particulièrement toutes les applications où l'on cherche à renforcer la jonction dermo-épidermique ou à améliorer l'état de la chevelure, par l'augmentation du taux de collagène VII en présence de kératinocytes et/ou de fibroblastes. En particulier, ces applications concernent le raffermissement de la peau, l'atténuation des rides ou l'amélioration de l'état de la chevelure.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

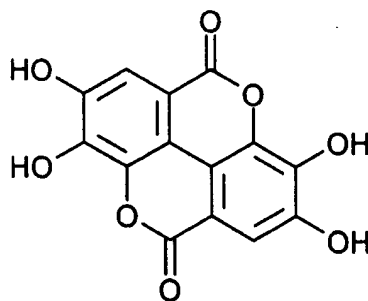
UTILISATION DE L'ACIDE ELLAGIQUE ET DE SES DERIVES EN COSMETIQUE ET EN DERMATOLOGIE

5 La présente invention concerne essentiellement une nouvelle utilisation de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés dans le domaine de la cosmétique ou de la pharmacie, notamment en dermatologie.

L'acide ellagique, également dénommée : 2,3,7,8-tétrahydroxy(1)-
10 benzopyrano(5,4,3-cde)(1)benzopyran-5,10 dione est une molécule bien connue appartenant au groupe des polyphénols et présente dans le règne végétal. On pourra se reporter à la publication du Merck Index 20^{ème} édition (1996), n°3588.

On connaît par le document FR-A-1 478 523 un procédé de purification de l'acide ellagique ainsi que les acides ellagiques purifiés obtenus par un tel
15 procédé.

L'acide ellagique présente la formule chimique suivante :



qui comporte quatre cycles accolés.

20 L'acide ellagique est disponible dans le commerce notamment auprès de la société Extra Synthèse, France.

Le document EP-A-0 496 173 décrit des extraits de noix d'Alep contenant de l'acide ellagique en combinaison avec de l'acide gallique et des tanins hydrolysables ainsi qu'une application en cosmétique comme filtre
25 protecteur des ultra-violets B et pour un rôle préventif contre les effets nocifs des radicaux libres, responsables du vieillissement cutané.

Par ailleurs, on sait que le collagène de type VII, ci-après désigné par collagène VII, est le constituant prédominant des fibrilles d'ancrage, associées à la

membrane basale, reliant l'épiderme au derme. Il est synthétisé par les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme, et, en quantité moindre, par les fibroblastes du derme comme décrit par R. Burgeson dans une publication intitulée : "Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa", J.Invest.Dermatol, (1993) 101,252-255. On pourra également se reporter à la publication de A. Koenig et al., dans J. Invest. Dermatol. (1992) 99 808-812. A ce propos, on notera que, selon des études récentes, des applications topiques d'acide rétinolique augmentaient le nombre de fibrilles d'ancrage sur des peaux ayant subi un vieillissement actinique (Woodley D.T. et al., J. Amer. Med. Assoc. (1990) 263, 3057-9). Or, l'acide rétinolique, ou trétinoïne, est reconnu comme étant l'un des agents anti-rides les plus performants (L.H. Kligman, Cutis (1988) 41 (6) 419-20 ; J.J. Leyden et al., J. Am. Acad. Dermatol. (1989) 21 (3Pt 2) 638-44 ; J.H. Saurat, Horm. Res. (1995) 43 (1-3) 89-92)

D'après la publication de Y.Q. Chen, A.Mauviel, J.Ryynanen, S.Sollberg, J.Uitto ("Type VII collagen gene expression by human skin fibroblasts and keratinocytes in culture : Influence of donor age and cytokine responses" J.Invest.Dermatol, (1994) 102, 205-209), certaines manifestations du vieillissement cutané, telles qu'une fragilité cutanée accrue et une diminution des capacités de réparation de l'épiderme, pourraient être attribuables à une diminution de la synthèse du collagène VII chez les sujets âgés. On notera que l'expression "fragilité cutanée" recouvre en particulier l'apparition de cloques au niveau sub-basal.

Il a été décrit par M. Akiyama et al. dans J. Invest. Dermatol. (1995) 105 844-850, que le collagène, en particulier le collagène VII, jouait un rôle important au niveau du follicule pileux humain, notamment au niveau des membranes basales de la matrice (zone péripapillaire) et au niveau de la membrane basale du bulge (renflement de la partie haute du bulbe). Ces deux zones contiennent des cellules à fort potentiel mitotique, en particulier des kératinocytes donnant naissance à la tige pileuse.

Enfin, il est également connu que la cohésion derme-épiderme est primordiale pour que les populations basales des kératinocytes épidermiques aient un métabolisme optimal. Une bonne cohésion leur permettant, de ce fait et en particulier, d'assurer la formation d'une couche cornée de bonne qualité, élastique et bien formée avec une hydratation interne optimale qui respecte les

fonctionnalités des couches cellulaires. Une bonne cohésion derme-épiderme participe ainsi à la formation et à l'entretien d'une peau au métabolisme équilibré en lui donnant notamment un bon aspect esthétique.

Dans le cadre de la présente invention, il a été découvert de manière
5 surprenante que l'acide ellagique, ses sels, ses complexes métalliques, ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés permettaient d'augmenter significativement le taux de collagène VII dans un milieu où sont présents des kératinocytes humains normaux.

Cette constatation a conduit à la mise au point d'une nouvelle composition cosmétique, pharmaceutique, notamment dermatologique, plus
10 particulièrement utile dans toutes les applications où l'on cherche à obtenir une augmentation du taux de collagène VII, en vue et en particulier, d'une part, de favoriser la cohésion entre le derme et l'épiderme, et d'autre part, au niveau des follicules pileux du cuir chevelu, de contribuer à la restauration ou au maintien de la fonctionnalité des cellules, en particulier des kératinocytes. Cette propriété s'est
15 avérée particulièrement utile pour l'élaboration de compositions topiques, cosmétiques ou dermatologiques.

De telles compositions permettent, en particulier, de favoriser la cohésion entre le derme et l'épiderme chez les personnes présentant une peau atone ou relâchée. Elles peuvent également être utiles pour les soins capillaires
20 pour améliorer l'état de la chevelure, pour favoriser la croissance de cheveux de bonne qualité ou pour ralentir ou retarder la chute des cheveux. Elles permettent aussi de traiter les pathologies s'accompagnant d'une déficience de la jonction dermo-épidermique, telle que l'épidermolyse bulleuse.

Ainsi, selon un premier aspect, l'invention concerne l'utilisation de
25 l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés comme agent cosmétique pour améliorer la cohésion entre le derme et l'épiderme, ledit agent étant de préférence incorporé dans une composition cosmétique comprenant un véhicule cosmétiquement acceptable.

Avantageusement, l'amélioration de la cohésion entre le derme et
30 l'épiderme est réalisée par le renforcement de la jonction dermo-épidermique.

Selon un deuxième aspect, la présente invention couvre aussi l'utilisation de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés comme agent cosmétique destiné à augmenter le taux de collagène VII, ledit agent étant de préférence

incorporé dans une composition cosmétique comprenant un véhicule cosmétiquement acceptable.

Dans le cadre de l'invention, il a été en effet mis clairement en évidence de manière surprenante que l'acide ellagique, ses sels, ses complexes
5 métalliques, ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés agissent en augmentant le taux de collagène VII.

Ainsi, les compositions de l'invention s'avèrent particulièrement utiles dans toutes les applications où l'on cherche à améliorer la cohésion entre le derme et l'épiderme.

10 Dans le cadre de l'invention, les sels de l'acide ellagique comprennent en particulier les sels métalliques, notamment alcalins ou alcalino-terreux, tels que le sodium et le calcium, les sels d'amines tels que les sels de méthylglutamine, de diéthanolamine, de triéthanolamine, de choline, de bis-triéthylamine, les sels
15 d'acides aminés notamment les sels d'acides aminés basiques tels que l'arginine, la lysine et l'ornithine, les complexes métalliques comprennent en particulier des complexes métalliques avec le zinc et le cuivre et les dérivés mono- ou poly-acylés comprennent en particulier des groupes acyles, saturés ou insaturés, ayant de 2 à 22 atomes de carbone. De préférence, ces groupes acyles correspondent aux
20 acides acétique, palmitique, oléique, linoléique, linolénique, arachidonique, stéarique, brassidique, érucique, béhénique et (all Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaénoïque. Les dérivés mono- ou poly-éthers précités sont en particulier des dérivés alcoxy comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien des dérivés de condensation de l'un ou de plusieurs groupes hydroxy de l'acide ellagique avec un
25 sucre ou une chaîne de sucres. En particulier, il s'agit de l'acide 3-méthoxy ellagique ou des dérivés mono- ou poly-éthers avec les sucres tels que le glucose, l'arabinose, le rhamnose et le galactose.

Les dérivés éthers ou acylés précités peuvent être obtenus par des procédés d'éthérification ou d'acylation des polyphénols bien connus de l'homme de l'art. Certains peuvent également être obtenus par extraction à partir de plantes.

30 En outre, l'acide ellagique, ses sels complexes métalliques, ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou polyacylés seront particulièrement destinés à obtenir un raffermissement de la peau, à prévenir ou à retarder l'apparition des signes du vieillissement cutané, à retarder l'apparition des rides ou à diminuer leur profondeur, à améliorer l'état de la chevelure.

L'invention vise ainsi en particulier des produits anti-rides, des produits destinés à combattre le vieillissement cutané et en particulier le vieillissement naturel cutané, et le relâchement de la peau ou d'une lotion de soin capillaire, telle qu'une lotion "anti-chute" des cheveux.

5 L'invention permet par voie de conséquence de préparer des compositions cosmétiques particulièrement intéressantes pour lutter contre le vieillissement cutané, en particulier contre le vieillissement actinique de la peau, c'est-à-dire le vieillissement induit par les rayonnements, en particulier le rayonnement solaire, tout particulièrement le rayonnement solaire ultraviolet.

10 De façon générale, les compositions cosmétiques de l'invention s'avèrent particulièrement utiles en tant que produit raffermissant de la peau destiné, en particulier, à lutter contre les peaux relâchées ou atones.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne également l'utilisation de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono-
15 ou poly-éthers, mono- ou polyacylés pour la préparation d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à traiter les pathologies liées à une déficience de la cohésion entre le derme et l'épiderme, en particulier celles liées à un affaiblissement de la jonction dermo-épidermique, telle que l'épidermolyse bulleuse, ou destinée à traiter les manifestations ou les pathologies
20 liées à une insuffisance du taux de collagène VII.

Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques de l'invention, contiendront avantageusement de 0.0001 % à 5 %, de préférence entre 0,01 et 1 % en poids de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-
25 acylés par rapport au poids total de la composition.

Les compositions de l'invention pourront comprendre, en outre avantageusement, au moins une substance favorisant la synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire de la peau, et/ou régulant la formation d'une couche cornée de bonne qualité.

30 A titre d'exemple de telles substances, on citera les vitamines, en particulier les vitamines du groupe A et C et leurs dérivés tels que les esters, les tocophérols, les xanthines, en particulier la caféine ou la théophylline, les rétinoïdes, en particulier la vitamine A acide, les extraits de *Centella asiatica*, les acides asiatiques, madécassiques et leurs dérivés glycosylés tels que l'asiaticoside

ou le madécassoside, les extraits de *Siegesbeckia orientalis*, les extraits de *Commiphora mukul* et les extraits d'*Eriobotrya japonica*, des éléments minéraux, de préférence le magnésium, le manganèse, le silicium et le zinc, ces éléments minéraux étant utilisés avantageusement sous forme de chlorure pour le magnésium et le manganèse, sous forme de silanol pour le silicium et sous forme d'aspartate pour le magnésium.

Par ailleurs, la composition selon l'invention peut contenir, en outre, au moins une substance choisie parmi le groupe consistant des alpha-hydroxy-acides aliphatiques en C_3 - C_{12} , en particulier l'acide citrique, l'acide malique et l'acide lactique, les acides aminés, en particulier l'arginine, la citrulline et la thréonine, les céramides, les glycocéramides, les phospholipides, les agents amincissants, la forskoline, les extraits de *Coleus*, les extraits de *Tephrosia*, les agents anti-vergetures, en particulier les extraits de Marron d'Inde et l'escine, les agents protégeant ou améliorant la microcirculation, en particulier les bioflavonoïdes de Ginkgo Biloba, et les filtres solaires, en particulier les oxydes de titane, le méthoxy-cinnamate d'acyle (Parsol MCX®) et les filtres d'origine végétale.

Dans les compositions de l'invention plus particulièrement destinées au traitement et au soin des cheveux, l'acide ellagique, ses sels, ses complexes métalliques, ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés sera avantageusement associé à au moins un autre principe actif choisi parmi le groupe constitué par les agents anti-pelliculaires, tels que les extraits d'*Arctium lappa*, le chloroxylénol, le résorcinol ou la pyrithione de zinc, les agents anti-séborrhéiques tels qu'un inhibiteur de 5α -réductase, en particulier un extrait de *Pygeum africanum* et les agents stimulant la microcirculation sanguine tels que la cépharanthine et le nicotinate de méthyle.

Diverses formes de formulations peuvent être réalisées. L'une des formes les plus utilisées est une forme topique adaptée pour être appliquée sur le tissu cutané. Ces formulations topiques appropriées incluent, sans limitation, des émulsions, des crèmes, des laits, des baumes, des gels, des lotions ainsi que des compositions de maquillage traitantes.

L'invention concerne également selon d'autres aspects un procédé de traitement cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, selon lequel on cherche à obtenir une augmentation du taux de collagène VII.

L'invention concerne aussi en particulier un procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une amélioration de la cohésion entre le derme et l'épiderme, en particulier par un renforcement de la jonction dermo-épidermique, à obtenir un raffermissement de la peau, à prévenir ou à retarder l'apparition des
5 signes du vieillissement cutané, à retarder l'apparition des rides ou à diminuer leur profondeur, à améliorer l'état de la chevelure, caractérisé en ce qu'il consiste à délivrer une quantité cosmétiquement efficace de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés, éventuellement contenu dans un excipient cosmétiquement acceptable.

10 Naturellement, des modes de réalisations, en particulier de ce procédé, résultent de la description précédente relativement aux compositions.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à l'homme de l'art, à partir de la description explicative qui va suivre faite en référence à plusieurs exemples de réalisation donnés simplement à titre
15 d'illustration et qui ne sauraient en aucun cas limiter la portée de l'invention. Les exemples font partie intégrante de l'invention. D'autre part, dans les exemples qui suivent, les pourcentages sont indiqués en poids, les températures sont en degrés celsius, la pression est la pression atmosphérique sauf indication contraire.

20 EXEMPLES DE L'INVENTION

Exemple 1

Mise en évidence de l'activité de l'acide ellagique sur l'augmentation du taux de collagène VII dans une culture de kératinocytes humains normaux.

25 Le test ci-dessous a été réalisé à partir d'acide ellagique disponible chez Extra Synthèse, France, sous forme de poudre ayant un point de fusion supérieur à 360°C.

Les tests ont été réalisés en aveugle sur des kératinocytes humains normaux.

30

1 - Protocole du test

a) Provenance des kératinocytes :

Les cultures de kératinocytes humains normaux (KHN) sont établies à partir d'un prélèvement chirurgical de peau saine. Dans la présente étude, les tests

ont été réalisés sur deux souches cellulaires provenant d'un lifting respectivement d'une femme caucasienne de 49 ans, noté KHN 1124, et d'une femme caucasienne de 50 ans, noté KHN 1106.

5 b) Conditions de culture :

Les kératinocytes sont maintenus dans le milieu SFM (Serum Free Medium) complet (noté SFMc, GIBCO). Les cellules ont été sous-cultivées une ou deux fois à partir de la primoculture (soit un passage, noté P1 ou deux passages noté P2), avant leurs utilisations pour le test.

10

c) Conditions de traitement :

L'ensemencement des cellules est réalisé en plaque de culture à 96 puits à raison de 25 000 KHN par puits dans le milieu SFMc. Après 24 h d'incubation nécessaire à la bonne adhérence des cellules, le milieu est remplacé par un milieu
15 SFMc dilué à 2 %, limitant la prolifération des kératinocytes pendant le test. La concentration testée d'acide ellagique est de 0,5 microgrammes par ml dans le milieu d'étude, obtenue extemporanément à partir d'une solution-mère d'acide ellagique dans le DMSO à 0,5 mg par ml. La concentration finale de DMSO dans le milieu d'étude est donc de 0,1 % V/V_{final}. Cette concentration n'est pas toxique
20 pour les cellules. Le témoin est constitué du milieu d'étude SFMc dilué à 2 % ajouté de 0,1 % de DMSO en V/V. Six cultures sont réalisées respectivement pour le produit testé et pour l'essai témoin.

Les cellules sont mises au contact du milieu de traitement pendant 72 h.

Les surnageants d'incubation sont prélevés en vue du dosage du collagène
25 VII. Un dosage des protéines est effectué sur le tapis cellulaire restant dans les puits (méthode BCA, SIGMA), dans le but de rapporter les quantités de collagène VII aux taux de protéines cellulaires.

Une plaque traitée parallèlement est utilisée pour le test de viabilité XTT en utilisant le kit XTT de Boehringer référence 146 50 15, pour mesurer l'activité
30 déshydrogénase mitochondriale des cellules viables. Aucune baisse significative de la viabilité n'a été détectée par ce test ainsi que par l'observation microscopique des cellules à la concentration testée de 0,5 µg (microgrammes) par ml.

d) Dosage ELISA du collagène VII :

Le protocole de dosage du collagène VII par une méthode ELISA a été adapté à partir de celui utilisé pour le dosage du collagène I (M. DUMAS, C. CHAUDAGNE, F. BONTE, A. MEYBECK : "In vitro biosynthesis of type I and III collagens by human dermal fibroblasts from donors of increasing age", Mechanisms of Ageing and Development, 73 (1994) 179-187).

Les modifications suivantes ont été apportées :

- 1er anticorps : Anticorps monoclonal de souris anti-collagène type VII humain, isotype IgG1 (Life Technologies, Réf. 12073-011, Lot FB2b01).

- 2ème anticorps : Anticorps de chèvre anti-IgG totaux de souris, couplé à la phosphatase alcaline (Interchim, Réf. 115-056-062, Lot 26793).

L'activité phosphatase alcaline est révélée par le substrat para-nitro-phényle-phosphate (PNPP) clivé par l'enzyme en para-nitro-phénol, dont l'absorbance est mesurée à 405 nanomètres.

e) Expression des résultats et interprétation statistique :

Les résultats de l'augmentation du taux de collagène VII dans la culture de kératinocytes sont exprimés en Activité de l'acide ellagique, noté A, où A est exprimé en pourcentage et correspond à la formule suivante :

$$A = \left(\frac{DOR_{Ca} - DOR_{Cs}}{DOR_{Cs}} \right) \times 100$$

où :

- L'indice "ae" correspond aux valeurs liées à une culture de kératinocytes faite en présence d'acide ellagique.

- L'indice "ks" correspond aux valeurs liées à une culture de kératinocytes faite en l'absence d'acide ellagique, également nommée culture témoin.

- DOR correspond à la densité optique réduite :

$$DOR = (DO - DO_{\text{Blanc}})$$

- DO correspond à une densité optique mesurée suite au traitement d'un surnageant.

- DO_{Blanc} correspond à la densité optique mesurée sur le milieu de culture.

- DORC correspond à une DOR corrigée pour correspondre à une densité optique correspondant à 100 μg de protéines cellulaires dosées sur le puits correspondant.

Les résultats obtenus sur les cultures traitées ($n=6$) et témoins ($n=6$) sont comparés par le test de Student non apparié, le seuil de significativité retenu étant $p<0,05$.

L'activité du produit selon l'invention, à savoir l'acide ellagique, sur le taux de collagène VII dans le milieu de culture a ainsi fait l'objet d'un essai sur les deux souches différentes de kératinocytes précédemment indiquées, référencées KHN 1124 (P2) et KHN 1106 (P1).

2) Résultats - Conclusion

Les résultats sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous, à partir de la moyenne des mesures sur les différentes cultures :

TABLEAU 1

ACTIVITE DE L'ACIDE ELLAGIQUE SUR LE TAUX DE COLLAGENE VII

Souches de kératinocytes	Concentration en acide ellagique ($\mu\text{g/ml}$)	DORC pour 72 h d'incubation	p (test t) par rapport à la culture témoin	A pour 72 h d'incubation
KHN 1124P2 (F 49 ans, lifting)	0	0,773 +/- 0,023		
	0,5	1,098 +/- 0,100	0,0003	+ 42 %
KHN 1106P1 (F 50 ans, lifting)	0	0,950 +/- 0,180		
	0,5	1,563 +/- 0,240	0,0007	+ 64 %

Les résultats figurant au tableau 1 montrent une augmentation importante et significative du taux de collagène VII présent dans les milieux de culture, due à la présence de l'acide ellagique selon l'invention à une concentration de 0,5 µg/ml.

Le collagène VII étant notamment le constituant principal des fibrilles d'ancrage, il ressort clairement de ce test que l'acide ellagique ainsi que ses dérivés, selon l'invention, peuvent être avantageusement utilisés comme agent pour renforcer la jonction dermo-épidermique, et améliorer ainsi la cohésion entre le derme et l'épiderme. L'acide ellagique et ses dérivés, selon l'invention, peuvent donc être avantageusement utilisés dans des compositions cosmétiques "anti-rides", anti-vieillessement", "raffermissantes" ainsi que dans des compositions dermatologiques pour lutter contre l'épidermolyse bulleuse.

Il est, par ailleurs, connu que le collagène VII joue un rôle important au niveau du follicule pileux humain, d'où il ressort compte tenu des résultats expérimentaux ci-dessus, un grand intérêt de l'acide ellagique et de ses dérivés, selon l'invention, pour le soin des cheveux, et, d'une manière générale, pour l'amélioration de l'état de la chevelure.

Exemple 2 de l'invention

Composition de soins cosmétiques raffermissants :

- Acide ellagique disponible dans le commerce chez Extra Synthèse, France : ... 0,01 g
- Extrait de Centella asiatica : ... 0,1 g
- Excipient émulsionné sous forme d'émulsion huile-dans-eau, parfumé et conservateur : ... QSP 100 g

Cette composition combat le relâchement de la peau, et restaure sa fermeté. Elle peut être avantageusement utilisée par cures de 3 semaines en applications sur les zones du corps à traiter où la peau est relâchée.

Exemple 3 de l'invention

Emulsion dite "anti-âge"

- Acétate d'acide ellagique : ... : 0,02 g
- Palmitate de vitamine A : ... : 0,01 g
- Excipient émulsionné fluide parfumé ... : QSP 100 g

Cette émulsion peut être utilisée sur les zones du corps à traiter, en particulier sur le visage, de préférence tous les soirs. Cette émulsion contribue à retarder l'apparition des signes du vieillissement de la peau tels que les rides ou le relâchement cutané. Après un traitement quotidien de 6 mois environ, la peau
5 devient plus lisse, plus souple et plus ferme. Elle reprend son éclat.

Exemple 4 de l'invention

Emulsion cosmétique raffermissante et "anti-vieillessement".

Cette émulsion est préparée à partir des 3 phases A, B, C suivantes :

10

Phase A

	- Emulgade SE [®] (1)	... : 6 g
	- Alcool de cétyle	... : 2 g
	- BHT	... : 0,02 g
15	- Isononyl isononanoate	... : 6 g
	- Propylparabène	... : 0,02 g
	- Cocoglycérides	... : 6 g
	- Centella asiatica	... : 0,1 g

20 Phase B

	- Méthylparabène	... : 0,2 g
	- Eau distillée	... : 67,64 g

Phase C

25	- Acide ellagique	... : 0,01 g
	- Butylène glycol	... : 12 g
	- Palmitate de vitamine A	... : 0,01 g.

(1) L'Emulgade SE[®] est une composition de la société HENKEL, mélange de :
30 glyceryl stearate (et) cetearéth-20 (et) cetearéth-10 (et) cetearyl alcohol (et) cetyl palmitate.

La phase C est d'abord préparée en faisant subir un traitement aux ultrasons au mélange d'acide ellagique et de butylène glycol, et ce, pendant 15 minutes. On ajoute ensuite le palmitate de vitamine A.

La phase grasse A et la phase aqueuse B sont chauffées ensemble à 85°C.
5 A 85°C, on émulsionne la phase B sur la phase A par agitation mécanique. L'agitation est maintenue alors que l'on refroidit l'émulsion obtenue jusqu'à 45°C, température à laquelle l'agitation est maintenue pendant 45 minutes.

On rajoute la phase C à l'émulsion phase A - phase B qui est maintenue à 45°C et qui subit une agitation. Cette agitation est maintenue pendant 5 minutes
10 après l'ajout de la phase C.

Cette émulsion peut être utilisée sur les zones du corps à traiter, en particulier sur le visage, de préférence tous les soirs. Cette émulsion contribue à retarder l'apparition des signes du vieillissement cutané, tels que les rides, réduire la profondeur de ces dernières ou lutter contre le relâchement cutané. Après un
15 traitement quotidien de six mois environ, la peau devient plus lisse, plus souple et plus ferme.

Exemple 5 de l'invention

Emulsion cosmétique raffermissante et "anti-vieillessement".

20 Cette émulsion est préparée avec les composés suivants :

	- Eau distillée	... : 67,53 g
	- Butylène glycol	... : 12,00 g
	- Emulgade SE®	... : 6,00 g
25	- Isononyl isononanoate	... : 6,00 g
	- Cocoglycérides	... : 6,00 g
	- Alcool de cétyle	... : 2,00 g
	- Méthylparabène	... : 0,20 g
	- Centella asiatica	... : 0,10 g
30	- Palmitate de vitamine A	... : 0,10 g
	- Sel de sodium de l'acide ellagique	... : 0,03 g
	- BHT	... : 0,02 g
	- Propylparabène	... : 0,02 g

L'Emulgade SE[®] est une composition décrite dans l'exemple précédent.

Cette émulsion peut être utilisée sur les zones du corps à traiter, en particulier sur le visage, de préférence tous les soirs. Cette émulsion contribue à retarder l'apparition des signes du vieillissement cutané, tels que les rides, réduire la profondeur de ces dernières ou lutter contre le relâchement cutané. Après un traitement quotidien de six mois environ, la peau devient plus lisse, plus souple et plus ferme.

10 Exemple 6 de l'invention

Préparation dermatologique gélifiée pour le traitement de l'épidermolyse bulleuse

- Complexe métallique de zinc de l'acide ellagique ... : 0,01 g
- Butylène glycol ... : 10 g
- Ethanol absolu ... : 20 g
- 15 - Eau distillée ... : 54,99 g
- Carbomer (Gel d'Ultrez[®]-10 de
chez GOODRICH) à 2 % ... : 15 g

On peut appliquer ce gel localement sur les zones à traiter en cas d'épidermolyse, trois fois par jour pendant au moins quinze jours.

20

Exemple 7 de l'invention

Lotion capillaire "anti-chute" et "anti-pelliculaire"

On prépare une lotion capillaire en utilisant 0,01 g de complexe de zinc de l'acide ellagique ; 0,005 g de chloroxylénol et 0,01 g de cépharantine avec un excipient alcoolique parfumé en quantité suffisante pour 100 g.

25 La lotion est utilisée par application matin et soir sur le cuir chevelu, suivi d'un léger massage. Après 8 à 15 jours de traitement, la chute des cheveux est nettement ralentie et les démangeaisons disparaissent. Les cures conseillées sont de 30 jours, espacées de 2 à 4 mois selon l'importance du problème capillaire à traiter.

30

Exemple 8 de l'invention

Emulsion cosmétique raffermissante et "anti-vieillessement"

- Acide ellagique ... : 0,50 g

- Palmitate de vitamine A ... : 0,01 g
- Centella asiatica ... : 6,00 g
- Excipient avec conservateur QSP 100,00 g

5 Cette émulsion peut être utilisée sur les zones du corps à traiter, en particulier sur le visage, de préférence tous les soirs. Cette émulsion contribue à retarder l'apparition des signes du vieillissement cutané, tels que les rides, à réduire la profondeur de ces dernières ou à lutter contre le relâchement cutané. Après un traitement quotidien de six mois environ, la peau devient plus lisse, plus souple et plus ferme.

- Revendications -

1. Utilisation de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés comme
5 agent cosmétique pour améliorer la cohésion entre le derme et l'épiderme, ledit agent étant incorporé dans une composition cosmétique comprenant un véhicule cosmétiquement acceptable.

2. Utilisation de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés comme
10 agent cosmétique destiné à augmenter le taux de collagène VII, ledit agent étant incorporé dans une composition cosmétique comprenant un véhicule cosmétiquement acceptable.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite composition est destinée à obtenir un raffermissment de la peau, à prévenir ou à
15 retarder l'apparition des signes du vieillissement cutané, à retarder l'apparition des rides ou à diminuer leur profondeur.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le vieillissement cutané est le vieillissement actinique, dû en particulier à l'action du rayonnement solaire.

20 5. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que ladite composition est une composition capillaire destinée à améliorer l'état de la chevelure.

6. Utilisation de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés pour la
25 préparation d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à traiter les pathologies liées à une déficience de la cohésion entre le derme et l'épiderme, en particulier celles liées à un affaiblissement de la jonction dermo-épidermique.

30 7. Utilisation de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés pour la préparation d'une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à traiter les manifestations ou les pathologies liées à une insuffisance du taux de collagène VII.

8. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que ladite composition est destinée au traitement de l'épidermolyse bulleuse.

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les sels de l'acide ellagique comprennent un sel métallique, en particulier alcalin ou alcalino-terreux tel que le sodium et le calcium, les sels d'amines tels que les sels de méthylglutamine, de diéthanolamine, de triéthanolamine, de choline, de bis-triéthylamine, les sels d'acides aminés notamment les sels d'acides aminés basiques tels que l'arginine, la lysine et l'ornithine, les complexes métalliques de l'acide ellagique comprennent un complexe métallique avec le zinc et le cuivre, et les dérivés mono- ou poly-acylés comprennent des groupes acyles, saturés ou insaturés, ayant de 2 à 22 atomes de carbone, de préférence ces groupes acyles correspondent aux acides acétique, palmitique, oléique, linoléique, linolénique, arachidonique, stéarique, brassidique, érucique, béhénique et (all Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaénoïque; les dérivés mono- ou poly-éthers précités sont des dérivés alcoxy comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien des dérivés de condensation de l'un ou de plusieurs groupes hydroxy de l'acide ellagique avec un sucre ou une chaîne de sucres, en particulier l'acide 3-méthoxy ellagique ou ses dérivés mono- ou poly-éthers avec les sucres tels que le glucose, l'arabinose, le rhamnose et le galactose.

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que ladite composition contient de 0,0001 % à 5 % et de préférence entre 0,01 % et 1 % en poids de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés par rapport au poids total de la composition.

11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre au moins une substance favorisant la synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire de la peau, et/ou régulant la formation d'une couche cornée de bonne qualité.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que ladite substance est choisie parmi le groupe constitué par les vitamines, en particulier les vitamines du groupe A et C et leurs dérivés tels que les esters, les tocophérols, les xanthines, en particulier la caféine ou la théophylline, les rétinoïdes, en particulier la vitamine A acide, les extraits de Centella asiatica, les acides asiatiques, madécassiques et leurs dérivés glycosylés tels que l'asiaticoside ou le

madécassoside, les extraits de *Siegesbeckia orientalis*, les extraits de *Commiphora mukul* et les extraits d'*Eriobotrya japonica*, des éléments minéraux.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que les éléments minéraux précités sont choisis parmi le magnésium, le manganèse, le silicium et le zinc, ces éléments minéraux étant avantageusement utilisés sous forme de chlorure pour le magnésium et le manganèse, sous forme de silanol pour le silicium et sous forme d'aspartate pour le magnésium.

14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre au moins une substance choisie dans le groupe constitué par les alpha-hydroxy-acides aliphatiques en C₃-C₁₂, en particulier l'acide citrique, l'acide malique et l'acide lactique, les acides aminés, en particulier l'arginine, la citrulline et la thréonine, les céramides, les glyco-céramides, les phospholipides, les agents amincissants, en particulier la forskoline, les extraits de *Coleus*, les extraits de *Tephrosia*, les agents anti-vergetures, en particulier les extraits de Marron d'Inde et l'escine, les agents protégeant ou améliorant la microcirculation, en particulier les bioflavonoïdes de *Ginkgo Biloba*, et les filtres solaires, en particulier les oxydes de titane, le méthoxy-cinnamate d'acyle et les filtres d'origine végétale.

15. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre au moins un autre principe actif choisi parmi le groupe constitué par les agents anti-pelliculaires, tels que les extraits d'*Arctium lappa*, le chloroxylénol, le résorcinol ou la pyrithione de zinc, les agents anti-séborrhéiques tels qu'un inhibiteur de 5 α -réductase, en particulier un extrait de *Pygeum africanum*, et les agents stimulant la microcirculation sanguine, tels que la cépharanthine et le nicotinate de méthyle.

16. Procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une amélioration de la cohésion entre le derme et l'épiderme, en particulier par un renforcement de la jonction dermo-épidermique, à obtenir un raffermissment de la peau, à prévenir ou à retarder l'apparition des signes du vieillissement cutané, à retarder l'apparition des rides ou à diminuer leur profondeur, à améliorer l'état de la chevelure, caractérisé en ce qu'il consiste à délivrer une quantité cosmétiquement efficace de l'acide ellagique, de ses sels, de ses complexes métalliques, de ses dérivés mono- ou poly-éthers, mono- ou poly-acylés, éventuellement contenus

dans une composition comprenant un excipient cosmétiquement acceptable, en particulier sous une forme telle que définie à l'une des revendications 9 à 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: Application No

PCT/FR 98/02098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 283 349 A (LAMAISON) 21 September 1988 see page 2, line 31 - line 40; examples 2,6 see page 7, line 58 - page 8, line 9 ---	1-8, 10, 16
A	WO 95 21018 A (CNRS) 10 August 1995 see claims 1,5,25-34; example 31 ---	1-17
A	EP 0 496 173 A (SYNTHELABO) 29 July 1992 cited in the application see the whole document ---	1-17
A	FR 2 366 836 A (CARIEL) 5 May 1978 see the whole document ---	1-17
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 1999

Date of mailing of the international search report

04/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/FR 98/02098

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 294 808 A (LION CORPORATION) 14 December 1988 see the whole document ----	1-17
A	US 5 141 741 A (ISHIDA ET AL.) 25 August 1992 see the whole document ----	1-17
A	DATABASE WPI Week 9043 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-324222 XP002067703 & JP 02 231423 A (LION CORP) see abstract -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02098

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 283349 A	21-09-1988	FR 2611140 A DE 3869448 A GR 3004359 T	26-08-1988 30-04-1992 31-03-1993
WO 9521018 A	10-08-1995	FR 2715582 A AU 690215 B AU 1666595 A CA 2159353 A EP 0691886 A JP 8508677 T US 5780060 A	04-08-1995 23-04-1998 21-08-1995 10-08-1995 17-01-1996 17-09-1996 14-07-1998
EP 496173 A	29-07-1992	FR 2671723 A CA 2059751 A DE 69101310 D JP 4295429 A	24-07-1992 23-07-1992 07-04-1994 20-10-1992
FR 2366836 A	05-05-1978	NONE	
EP 294808 A	14-12-1988	JP 1079103 A JP 1839986 C DE 3870314 A US 5073545 A	24-03-1989 25-04-1994 27-05-1992 17-12-1994
US 5141741 A	25-08-1992	JP 2269176 A	02-11-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale No

PCT/FR 98/02098

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 A61K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 283 349 A (LAMAISON) 21 septembre 1988 voir page 2, ligne 31 - ligne 40; exemples 2,6 voir page 7, ligne 58 - page 8, ligne 9 ---	1-8, 10, 16
A	WO 95 21018 A (CNRS) 10 août 1995 voir revendications 1,5,25-34; exemple 31 ---	1-17
A	EP 0 496 173 A (SYNTHELABO) 29 juillet 1992 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-17
A	FR 2 366 836 A (CARIEL) 5 mai 1978 voir le document en entier ---	1-17

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 janvier 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/02/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  Nationale No
PCT/FR 98/02098

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 294 808 A (LION CORPORATION) 14 décembre 1988 voir le document en entier ----	1-17
A	US 5 141 741 A (ISHIDA ET AL.) 25 août 1992 voir le document en entier ----	1-17
A	DATABASE WPI Week 9043 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-324222 XP002067703 & JP 02 231423 A (LION CORP) voir abrégé -----	1-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Di Internationale No

PCT/FR 98/02098

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 283349 A	21-09-1988	FR 2611140 A DE 3869448 A GR 3004359 T	26-08-1988 30-04-1992 31-03-1993
WO 9521018 A	10-08-1995	FR 2715582 A AU 690215 B AU 1666595 A CA 2159353 A EP 0691886 A JP 8508677 T US 5780060 A	04-08-1995 23-04-1998 21-08-1995 10-08-1995 17-01-1996 17-09-1996 14-07-1998
EP 496173 A	29-07-1992	FR 2671723 A CA 2059751 A DE 69101310 D JP 4295429 A	24-07-1992 23-07-1992 07-04-1994 20-10-1992
FR 2366836 A	05-05-1978	AUCUN	
EP 294808 A	14-12-1988	JP 1079103 A JP 1839986 C DE 3870314 A US 5073545 A	24-03-1989 25-04-1994 27-05-1992 17-12-1994
US 5141741 A	25-08-1992	JP 2269176 A	02-11-1990

THIS PAGE BLANK (USPTO)